

(54) THIAL AMIDE OR PROLONGED PHARMACEUTICAL PREPARATION

COMPRISING ITS SALT

(11) 56-61311 (A) (43) 26.5.1981 (19) JP

(21) Appl. No. 54-138506 (22) 25.10.1979

(71) FUJISAWA YAKUHIN KOGYO K.K. (72) TAKEHISA HATA(2)

(51) Int. Cl³. A61K9/22, A61K9/24

PURPOSE: A prolonged pharmaceutical preparation having a delayed solubility of thial amide, comprising thial amide or its salt and a prolongably dissolving substance.

CONSTITUTION: A prolonged pharmaceutical preparation comprising a prolongably dissolving composition containing thial amide or its salt, or comprising a quickly dissolving composition containing thial amide or its salt and a prolongably dissolving composition containing thial amide or its salt. An adjustor for elution which is used in the prolongably dissolving composition comprises a substance (e.g., ethyl cellulose) slightly soluble in water and a water-soluble substance (e.g., macrogol). Thial amide and its salt is used as nonsteroid or nonphyrine basic anodyne or anti-inflammatory drug (commercial solantal tablet), its blood concentration is reduced quickly short time after administration and it is excreted in the urine. Its conversion to the prolongably dissolving composition improves prolonged effect.

(54) PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE SHEET FOR REMEDYING SKIN DISEASE

41

(11) 56-61312 (A) (43) 26.5.1981 (19) JP

(21) Appl. No. 54-136364 (22) 24.10.1979

(71) NICHIBAN K.K. (72) KIYOSHI ONO(4)

(51) Int. Cl³. A61K9/70

PURPOSE: The titled sheet having improved drug releasing properties, obtained by applying rubber pressure-sensitive adhesive and betamethasone valerate to a base.

CONSTITUTION: Rubber pressure-sensitive adhesive to which betamethasone valerate and preferably an organic acid (e.g., tartaric acid) are added is applied to a base (e.g., plastic film or cloth), to give a pressure-sensitive adhesive sheet for remedying a skin disease, e.g., eczema, psoriasis, etc. Since betamethasone valerate is released from a pressure-sensitive adhesive badly, it is not used as a tape, but the use of rubber pressure-sensitive adhesive improves releasing properties. Betamethasone valerate is absorbed from the skin better than fludoxycortide in pressure-sensitive adhesive of an acrylic resin on the market.

(54) PREVENTIVE AGAINST SIDE-EFFECT FOR DIALYTIC PATIENT

(11) 56-61314 (A) (43) 26.5.1981 (19) JP

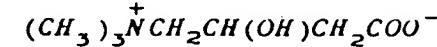
(21) Appl. No. 54-138030 (22) 24.10.1979

(71) OOTSUKA SEIYAKU KOUJIYOU K.K. (72) YUUZOU KAWASHIMA(3)

(51) Int. Cl³. A61K31/205

PURPOSE: A preventive for a dialytic patient against side effects, e.g., disorder of blood vessel of heart, weakening of the whole body, etc., comprising carnitine or its salt.

CONSTITUTION: A preventive comprising a *d*-, *d*-, or *l*-derivative of carnitine shown by the formula or their pharmaceutically acceptable salts as an active ingredient. When a patient of renopathy, etc. is subjected to dialysis continuously, harmful actions such as disorder of blood vessel of heart, e.g., arrhythmia, myocardial infarction, etc., weakening of the whole body, giddiness, headache, etc. occur. But the administration of carnitine is capable of preventing and remedying these harmful actions. The preventive is prescribed orally or parenterally. The reason is uncertain, but the fact that carnitine or its salt reduces a concentration of fatty acid in the blood and has actions to promote the absorption of long-chain Acyl-CoA to mitochondria membrane and to improve the energy metabolism of cardiac muscle is considered to be related to the reason.



⑯ 日本国特許庁 (JP)
⑰ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開

昭56-61312

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 9/70

識別記号
厅内整理番号

7057-4C

⑯ 公開 昭和56年(1981)5月26日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑯ 皮膚疾患治療用粘着シート

⑯ 特 願 昭54-136364

⑯ 出 願 昭54(1979)10月24日

⑯ 発明者 小野清
狭山市入間川1601-10

⑯ 発明者 伊藤俊男
東京都練馬区関町1乙-136

⑯ 発明者 鈴木幹夫
入間市上藤沢407狭山グリーン
ビル1-303

⑯ 発明者 牧忠雄

埼玉県入間郡日高町高萩534-6

⑯ 発明者 穂塚ひろし

埼玉県入間郡日高町大字久保39-67

⑯ 出願人 ニチバン株式会社

東京都千代田区九段南2丁目2番4号

⑯ 代理人 弁理士 井坂實夫

明細書

1. 発明の名称

皮膚疾患治療用粘着シート

2. 特許請求の範囲

(1) 吉草酸ベタメタゾンを含有するゴム系粘着剤を基材に塗布したことを特徴とする皮膚疾患治療用粘着シート。

(2) 吉草酸ベタメタゾンおよび有機酸を含有するゴム系粘着剤を基材に塗布したことを特徴とする皮膚疾患治療用の経時的に安定な粘着シート。

3. 発明の詳細な説明

(発明の技術分野)

本発明は副腎皮質ステロイド剤を粘着剤中に配合した治療用シートに関するものである。さらに詳しくいえば、本発明は吉草酸ベタメタゾン(以下BMVと略記する)を粘着剤中に配合した皮膚疾患治療用粘着シートに関するものである。

(発明の技術的背景)

副腎皮質ステロイド剤を粘着剤中に配合し、湿疹皮膚炎、乾癬などの皮膚病の治療に用いることは広く知られており、代表的な製剤としてはフルドロキシコルチド(以下FCと略記)をアクリル系粘着剤に含有させた粘着テープが知られている[ドレニゾン(登録商標)テープ、特公昭52-31405号公報、特開昭52-18813号公報]。

副腎皮質ステロイド剤含有テープの有用性は皮膚疾患の効果的な治療方法である密封包帯療法(ODT療法)を簡便に行なうことができる点にある。副腎皮質ステロイド剤としては最も強力な薬剤の一つであり、皮膚科領域では軟膏クリームの剤型で最も広く使用されている吉草酸ベタメタゾン(BMV)のテープ化も試みられたことがあるが、軟膏やクリームなどに匹敵する薬効が得られなかつた。その理由はテープの粘着剤中に配合されたBMVが粘着剤から放出され難いことにある。すなわち、BMVを医療用粘着テープ粘着剤として汎用されるアクリ

ル系粘着剤に配合した場合、*BMV* とアクリル系粘着剤との親和力が大であるため、皮膚表面に貼付したときの *BMV* の放出性が低く薬効が得られないものと考えられる。たとえば *BMV* を $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の割合(すなわちドレニゾンテープ中の *FC* 含量と同量)でアクリル系粘着剤中に含有させた場合、副腎皮質ステロイドとしては *BMV* の方が *FC* よりも数倍強力であるとされているにもかかわらず、治療用シートとしての薬効はドレニゾンテープの方が大であつた。そこでドレニゾンテープと同等の薬効を得るためにアクリル系粘着剤中に配合する *BMV* は *FC* の 3~4 倍量を必要とした。

(発明の目的)

本発明は、粘着剤中に *BMV* を含有し、しかもすぐれた治療効果を発揮する粘着シートの開発を目的としたものである。さらに本発明の他の目的は、*BMV* を含有し、しかも薬剤の経時的安定性のすぐれた治療用粘着シートを提供することである。

- 3 -

で膨潤させたものにポリブテン、石油系樹脂、老化防止剤などを添加したゴム系粘着剤を使用することができる。

(安定剤)

通常のゴム系粘着剤は皮膚に対する刺激性を有し、かつステロイド剤の経時的安定性を阻害するおそれもあるから、ゴム系粘着剤に安定剤を混合して使用することが好ましい。そして安定剤としては、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸(ビタミン-C)、エリソルビン酸などの有機酸が好適である。なお、ここにいう安定剤は、通常の遮光性粘着剤に用いられる老化防止剤とは異なり配合粘着剤中における薬剤の経時的安定性に寄与するものをいう。

(基材)

本発明の粘着シートの基材としては、粘着テープの基材、紳創膏の基材、粘着シートの基材等として従来使用されたものをすべて使用することができる。たとえばポリエチレン、ポリ塩化ビニルなどのような合成樹脂のフィルム、通

(発明の構成)

発明者らは、皮膚科学的に有用な *BMV* のテープ化について研究を行ない、遂に *FC* と同等以上の薬剤放出性をしめし、かつ薬剤の安定性の優れた粘着剤を見出して本発明を完成した。すなわち本発明は、

- (1) *BMV* を含有するゴム系粘着剤を基材に塗布したことを特徴とする皮膚疾患治療用粘着シートおよび
 - (2) *BMV* および有機酸を含有するゴム系粘着剤を基材に塗布したことを特徴とする皮膚疾患治療用の安定な粘着シート
- から成るものである。

以下に本発明の構成要素について詳説する

(ゴム系粘着剤)

本発明におけるゴム系粘着剤としては、医療用ばんそうこうその他医療用粘着テープ用あるいは粘着シート用の粘着剤として用いられている従来公知のゴム系粘着剤をすべて使用することができる。たとえば、天然ゴムを有機溶剤中

- 4 -

気性を阻害するように加工された布などが適当である。

(発明の効果)

各種の粘着剤中に *BMV* を添加してポリエチレン製基材に塗布した試料と、アクリル系粘着剤に *FC* を添加してポリエチレン製基材に塗布した試料を作製し、各試料を人の皮膚に貼付して 4 時間を経過した後に剥離し、粘着剤中に残存した薬剤の量を測定した。

その結果を第 1 表に示す。

第 1 表 密封貼付 4 時間後のシート中のステロイド剤残存率

粘着剤の種類	<i>BMV</i> 残存率(%)	<i>FC</i> 残存率(%)
ゴム系粘着剤 A	78.4	-
アクリル系粘着剤 B	97.2	86.0
ビニルエーテル系粘着剤 C	95.0	-

上記試験において、粘着シートを皮膚から剥離した際に粘着剤は皮膚に残留しなかつた。そ

- 5 -

して薬剤の揮発や分解も考えられないから

$$\text{経皮吸収率}(\%) = 100 - \text{残存率}$$

の関係が成立する。

上記試験によつて、ゴム系粘着剤中の BMV はアクリル系粘着剤中の PC 以上に皮膚から吸収されることが明白である。そしてこの効果は、従前公知の事項を基礎とする限りは、全く予想することができなかつたものである。

次に本発明における安定剤が粘着剤中の薬剤の経時的変化に及ぼす影響を測定した試験結果を述べる。試験に供した試料は、酒石酸 0.44 % を含有するゴム系粘着剤（これをゴム系粘着剤 A とする）、安定剤を含有しないゴム系粘着剤（これをゴム系粘着剤 B とする）およびアクリル系粘着剤 B を用意し、前記の各粘着剤に BMV を $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の割合に配合したものをボリエチレン製基材に塗布したものである。試験方法は、各試料を別々に試料袋に入れて密封した後に 2 群に分け、その 1 群は常態で 3 ヶ月保

- 7 -

はきわめて僅少であつて、アクリル系粘着剤中における BMV の経時的変化に匹敵する程度である。

更に本発明の粘着剤が人の皮膚に及ぼす刺激作用を試験した。使用した試料は、 BMV の経時的変化を試験するために作製したものと同一である。試験は、各試料を 60 人のヒト（男性 30 人および女性 30 人）の上腕内側に貼付して、24 時間後に剝離し、剝離してから 1 時間後の反応と 24 時間後の反応を観察した。その結果を第 3 表に示す。

存した後に開封し、他の群は 40 ℃ の温度で 1 ヶ月保存した後に開封し、各試料の粘着剤中に残存した BMV の量を測定した。試料袋はボリエチレン製フィルムにアルミニウム箔を貼り合わせたものであつて、試料を入れた後に熱封着させて密封した。開封後に測定した BMV の残存率は第 2 表に示すとおりであつた。

第 2 表 各種粘着剤中における BMV の経時残存率

粘着剤種類	常態 3 ヶ月後(%)	40 ℃ 1 ヶ月後(%)
ゴム系粘着剤 A+ BMV ($4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)	99.5	97.0
ゴム系粘着剤 B+*	87.8	77.3
アクリル系粘着剤 B+*	101.4	98.6

(注) アクリル系粘着剤 B を使用して常態で 3 ヶ月保存した試料中の BMV 残存率が 100 % を超過したことは、測定誤差に基づくと考えられる。

第 2 表に示すとおり、安定剤を含有する本発明の粘着剤中においては、 BMV の経時的変化

- 8 -

第 3 表 各種粘着剤の皮膚刺激性試験結果*

判定	被験粘着剤	(+以上を陽性としたとき)					
		判定	判定	判定	判定	判定	判定
時間	剝離 1 時間後	剝離 24 時間後	剝離 1 時間後	剝離 24 時間後	剝離 1 時間後	剝離 24 時間後	剝離 1 時間後
ゴム系粘着剤 A	4.2	1.4	0	6.0	4	6.7	1.8
ゴム系粘着剤 D	3.8	1.9	2	1.60	3	5.0	2.2
アクリル系粘着剤 B	4.1	1.3	5	1.60	6	1.00	1.9
ゴム系粘着剤 A	5.9	1	0	0	0	0.0	1
ゴム系粘着剤 D	5.8	2	0	0	0	0.0	1
アクリル系粘着剤 B	5.9	1	0	0.60	0	0.0	1

* 判定
判定なし
微弱な潮紅
明らかな潮紅
潮紅+腫脹又は潮紅+丘疹

第3表によつて、本発明の安定剤を含有する粘着剤がヒトの皮膚に及ぼす刺激作用はきわめて軽微であつて、アクリル系粘着剤の刺激作用と同等であることが看取される。

外用ステロイド剤の薬効を評価するための試験方法として、血管収縮反応が臨床効果と高い相関 (Spearman の相関係数 0.7 ~ 0.8) を示すといわれているから、発明者らは MCKENZIE の血管収縮反応の試験を実施したところ、第4表に示す結果が得られ、Mann-Whitney の u テストによる有意差検定の結果 (第5表) では、本発明の粘着シートは FC を含有する市販粘着テープ (ドレニゾン (登録商標) テープ) と同等以上の薬効を示すことが判明した。

第4表 BMV 含有テープの血管収縮反応試験結果 *

被験テープ種類	判定			計
	±	+	-	
ゴム系粘着剤 A + BMV (2 μ g/cm ²)	0	5	17	22
ゴム系粘着剤 A + BMV (4 μ g/cm ²)	0	1	21	22
アクリル系粘着剤 C + BMV (4 μ g/cm ²)	6	9	7	22
〔ドレニゾン テープ (FC 4 μ g/cm ²)〕	0	7	15	22

* ヒト 22名背中で 4時間密封貼付後剝離、剝離 4時間

後に判定

反応なし

微弱な蒼白化

明らかな蒼白化

- 11 -

第5表 血管収縮反応の有意差検定結果 *

(4 μ g/cm ²) ドレニゾンテープ CFC	(4 μ g/cm ²) アクリル系粘着剤 B + BMV	(4 μ g/cm ²) ゴム系粘着剤 A + BMV	(2 μ g/cm ²) ゴム系粘着剤 A + BMV
(2 μ g/cm ²) ゴム系粘着剤 A + BMV	NS	*** ゴム系粘着剤 A が勝る	** ゴム系粘着剤 A + BMV が勝る
(4 μ g/cm ²) ゴム系粘着剤 A + BMV	ゴム系粘着剤 A が勝る	*** ゴム系粘着剤 A が勝る	*** ゴム系粘着剤 A が勝る
(4 μ g/cm ²) アクリル系粘着剤 B + BMV	ドレニゾンテープが勝る		
(4 μ g/cm ²) ドレニゾンテープ CFC			

*** $P < 0.05$

NS $P \geq 0.2$

** $0.1 > P \geq 0.05$

P ... 危険率

* $0.2 > P \geq 0.1$

- 15 -

実施例 1

天然ゴム10部を素練りし、ルーハキサン72部、トルエン18部から成る混合溶剤中に投入し膨潤させる。更に、ポリブテンBV-300を1.5部、石油系樹脂エスコレツツ1202"を1.1部、老化防止剤としてジブチルヒドロキシトルエンスワノックスBBTを0.1部、安定剤としてクエン酸を0.1部(アセトン4部にあらかじめ溶解)加え、よく搅拌して溶解する。更にこれにBVの0.0226部(アセトン4部にあらかじめ溶解)を添加し、充分搅拌して均一な粘着液を得る。この粘着液を厚さ約80μの軟質ポリエチレンフィルム上に粘着剤が40g/㎡になるよう塗付し、溶剤を揮散させて粘着シートとする。この粘着剤をゴム系粘着剤Ⅰと略称し、とする。この粘着剤をゴム系粘着剤Ⅰと略称し、そのステロイド剤含有シートとしての性能は既に本文において詳細に説明したとおりである。

実施例 2

天然ゴム10部を素練りし、ルーハキサン72部、トルエン18部から成る混合溶剤中に

- 14 -

- 15 -

手 続 補 正 書

昭和54年12月4日

特許庁長官 川原能雄 殿

1. 事件の表示

昭和54年特許願第136364号

2. 発明の名称

皮膚疾患治療用粘着シート

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ニチバン株式会社

4. 代理 人

住 所 東京都港区新橋2丁目19番10号

蔵前工業会館 307-1号室

〒105, 電話 03(574) 6634

氏 名 (7839) 弁理士 井坂 實夫

5. 補正命令の日付 自発的補正

6. 補正により増加する発明の数 0

7. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

8. 補正の内容

- (1) 明細書第2頁第2行目の「湿疹皮」を「湿疹、皮」と補正する。
- (2) 同書第7頁下から第6行目の「B」を「D」と補正する。
- (3) 同書第11頁第8行目の「MCKENZIE」を「McKenzie」と補正する。
- (4) 同書第11頁第10行目、同書第14頁第5行目および同書第15頁第3行目の「u」を「U」と補正する。
- (5) 同書第13頁の「第5表」を別紙のとおり補正する。

第5表 血管収縮反応の有意差検定結果

	(4 $\mu g/cm^2$) ドレニゾンテープ FC	(4 $\mu g/cm^2$) アクリル系粘着剤B+BMV	(4 $\mu g/cm^2$) ゴム系粘着剤A+BMV	(2 $\mu g/cm^2$) ゴム系粘着剤A+BMV
(2 $\mu g/cm^2$) ゴム系粘着剤A+BMV	NS	*** ゴム系粘着剤Aが勝る	(4 $\mu g/cm^2$) ** ゴム系粘着剤A+BMVが勝る	
(4 $\mu g/cm^2$) ゴム系粘着剤A+BMV	*** ゴム系粘着剤Aが勝る	*** ゴム系粘着剤Aが勝る		
(4 $\mu g/cm^2$) アクリル系粘着剤B+BMV	*** ドレニゾンテープが勝る			
(4 $\mu g/cm^2$) ドレニゾンテープ FC				

*** $P < 0.05$

NS

 $P \geq 0.2$ ** $0.1 > P \geq 0.05$ $P \dots$

危険率

* $0.2 > P \geq 0.1$